

УДК 616.12-009.72-08-06:616.24-002.2

Т.М. Амеліна

## КОНСТЕЛЯЦІЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – ПІДБІР АДЕКВАТНОЇ ТЕРАПІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У результаті проведеного дослідження встановлено, що призначення  $\beta_1,2\alpha$ -адреноблокатора карведилолу хворим із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворюван-

ня легень покращує антиоксидантний захист, протеолічну активність і зменшує прояви дисфункції ендотелію.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, карведилол.

**Вступ.** Хворі зі стабільною стенокардією (СС), в Україні таких пацієнтів більше 3 млн, відносяться до категорії високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті. За результатами Фремінгемського дослідження, ризик розвитку нефатального інфаркту міокарда (ІМ) і смерті серед таких пацієнтів упродовж двох років становить 14,3 і 5,5 % у чоловіків і 6,2 і 3,8 % у жінок [1, 2]. Навіть за умови використання найсучасніших методів терапії (фармакологічні засоби і реваскуляризація міокарда) щороку помирає 0,9-1,4 % хворих із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), у 0,5-2,6 % із них розвивається ІМ (дослідження INVEST, TIBET). Наявність діагнозу СС удвічі підвищує ризик смерті. Важливо, що в популяції лише близько 50 % хворих на стенокардію знають про своє захворювання і отримують відповідну терапію [1, 3].

Значно ускладнює підбір адекватної терапії коморбідна патологія, серед якої вагоме місце посідає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (61,7 %). Погляди науковців прикуті до вивчення впливу саме  $\beta$ -адреноблокаторів як базових препаратів у лікуванні СС, частота призначення яких значно обмежувалася відомими побічними ефектами. Однак сучасні дослідження доводять позитивний вплив даної групи препаратів у пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ.  $\beta$ -адреноблокатори знижують ризик загострення ХОЗЛ і покращують виживання цих пацієнтів через ймовірні подвійні кардіопульмональні протективні властивості [4-6].

**Мета дослідження.** Оцінити вплив  $\beta_1,2\alpha$ -адреноблокатора карведилолу на перебіг стабільної стенокардії напруження із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень через основні патогенетичні перетворення.

**Матеріал і методи.** Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження обстежено 113 хворих на ІХС: СС напруження II-III функціонального класу (ФК). Середній вік пацієнтів становив (56,1 $\pm$ 0,76) років. Чоловіків було – 105, жінок – 8. Включення пацієнтів із ХОЗЛ до груп, що аналізувалися, проведено скринінговим методом серед осіб, які надійшли до стаціонару й були відібрані випадковим способом. Для вивчення

ефективності запропонованого лікування всі обстежені розподілені на чотири групи: 1-ша група складалася з 30 хворих на СС без супутньої патології з боку органів дихання, яким проводилася основна терапія (антитромбоцитарна, ліпідзнижувальна) (наказ МОЗ України № 436 від 3.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія») і метопролол; 2-га – 33 хворих на СС без ХОЗЛ, у комплексне лікування яких на тлі основної терапії включено карведилол замість метопрололу; 3-тя – 20 хворих на СС у поєднанні з ХОЗЛ, котрі отримували основну терапію та метопролол; 4-та група – 30 хворих на СС із супутнім ХОЗЛ, яким на тлі основної терапії замість метопрололу включено карведилол у дозі 12,5 мг на добу. В обстежених пацієнтів діагностовано ХОЗЛ I-II стадії, яке на момент обстеження відповідало повній ремісії.

Стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методикою Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова. Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за методикою О.Ю. Дубиніної в модифікації І.Ф. Мешишєна. Стан антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) плазми крові, активністю каталази за методом М.А. Королюка та співавт., вмістом SH-груп, рівнем церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за методом І.В.Ревіна. Оцінювали протеолітичну (за лізисом низькомолекулярних білків (ЛНБ) і високомолекулярних білків (ЛВБ) плазми крові) та колагенолітичну активність плазми (КАП) крові, сумарну фібринолітичну активність (СФА), її ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) ланки. Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «Biomedica» (Австрія).

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium IV. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування у разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Ст'юдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Уїлкоксона.

Кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у всіх групах пацієнтів на тлі лікування помічена позитивна динаміка розвитку захворювання. Показник ЗАОА у пацієнтів на ІХС, що перебували на стандартній терапії, збільшився лише на 4,1 %. Рівень ЦП знизився на 29,4 % ( $p<0,0001$ ), кількість SH-груп зросла на 23,4 % ( $p<0,0001$ ), активність каталази підвищилася на 12,8 % ( $p<0,001$ ), показник МА та ОМБ на тлі терапії зменшилися на 8,2 % ( $p<0,001$ ) та 35,7 % ( $p<0,001$ ) відповідно. У пацієнтів на ІХС, яким був призначений карведилол, ЗАОА плазми зросла на 15,2 % ( $p<0,0001$ ). Вміст ЦП у динаміці лікування зменшився на 31,5 % ( $p<0,0001$ ). Вміст SH-груп зріс на 28,8 % ( $p<0,0001$ ), активність каталази підвищилася на 16,3 % ( $p<0,0001$ ), кількість МА знизилася на 18,2 % ( $p<0,0001$ ), показник ОМБ також поменшав на 43,4 % ( $p<0,0001$ ). Слід відмітити покращання стану АОЗ та процесів ПОЛ у групі пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ при призначенні основної схеми лікування із включенням  $\beta$ -адреноблокатора метопрололу. ЗАОА плазми крові зросла на 6,1 %, ЦП плазми значно зменшився на 54,5 % ( $p<0,0001$ ), кількість SH-груп збільшилась на 34,8 % ( $p<0,0001$ ), активність каталази зросла на 22,9 % ( $p<0,0001$ ), кількість МА знизилася на 18,5 % ( $p<0,0001$ ), показник ОМБ також поменшав на 18,2 % ( $p<0,0001$ ) порівняно з вихідним рівнем.

У хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ, що приймали карведилол, порівняно з вихідним рівнем показник ЗАОА підвищився на 12,9 % ( $p<0,001$ ) і

був достовірно вищим рівня 3-ї групи. Рівень ЦП зменшився на 44,7 % ( $p<0,0001$ ), вміст SH-груп підвищився на 30,2 % ( $p<0,0001$ ), рівень каталази зріс на 26,7 % ( $p<0,0001$ ). Посилення АОЗ плазми крові викликало зменшення вільнорадикальних змін, що підтверджується зниженням МА на 22,8 % ( $p<0,0001$ ), ОМБ – на 43,4 % ( $p<0,0001$ ), що вірогідно відрізнявся від рівня ОМБ 3-ї групи.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність негативного кореляційного зв'язку між ЗАОА та показником ОМБ ( $r=-0,51$ ,  $p<0,005$ ), активністю каталази та рівнем МА ( $r=-0,57$ ,  $p<0,005$ ) у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ у динаміці проведеного лікування карведилолом, який до початку терапії був відсутнім. Антиоксидантний ефект карведилолу може зменшувати вираженість стенокардії двома шляхами: по-перше, усунення вільних радикалів захищає міокард від ішемічного пошкодження, по-друге, запобігання процесам ПОЛ сповільнює розвиток атеросклерозу і, тим самим, прогресування ІХС. Ймовірно, першим етапом у нормалізації системи ПОЛ-АОЗ захист, карведилол на першому етапі посилює саме АОЗ, що призводить до зменшення інтенсивності вільнорадикальних зрушень.

Лізіс азоальбуміну в 1-й групі пацієнтів збільшився на 32,2 % ( $p<0,02$ ), лізіс азоказеїну – на 33,5 % ( $p<0,02$ ), лізіс азоколу – на 74,1 % ( $p<0,02$ ). Сумарна фібринолітична активність плазми крові покращилася на 42,5 % ( $p<0,02$ ), причому НФА – на 41,1% ( $p<0,02$ ), ФФА – на 44 % ( $p<0,02$ ). У пацієнтів 2-ї групи, що приймали карведилол, лізіс азоальбуміну підвищився на 42,8 % ( $p<0,02$ ), лізіс азоказеїну – на 40,4 % ( $p<0,02$ ), лізіс азоколу – на 73,2 % ( $p<0,02$ ). Достовірно покращання стану фібринолітичної системи крові переважало у значному зростанні на 51,6 % СФА ( $p<0,02$ ), на 50,6 % НФА ( $p<0,02$ ) і на 52,7 % ФФА ( $p<0,02$ ). Досягли покращання при призначенні основної схеми лікування з метопрололом показники протеолітичної активності

Фмоль/мл

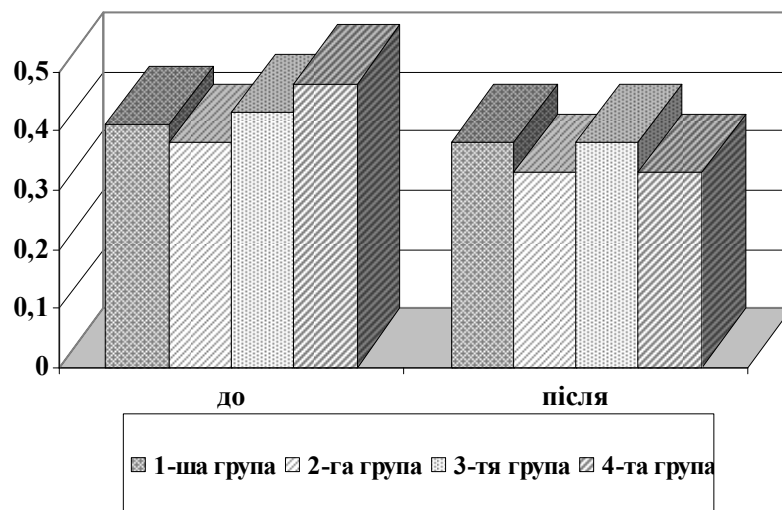


Рис. Рівень ендотеліну-1 у динаміці проведеного лікування в хворих на ішемічну хворобу серця з хронічним обструктивним захворюванням легень

плазми крові у хворих 3-ї групи. Так, лізис низькомолекулярних білків плазми крові зріс на 37,4 % порівняно з вихідним рівнем ( $p < 0,02$ ), лізис високомолекулярних протеїнів підвищився на 37,2 % ( $p < 0,02$ ). Збільшилась також КАП крові – на 82,1 % ( $p < 0,02$ ). СФА зросла на 45,9 % як за рахунок неферментативної (на 49,1 %) ( $p < 0,02$ ), так і ферментативної (42,5 %) ( $p < 0,02$ ) ланок. Лізис азоальбуміну в пацієнтів 4-ї групи зріс на 40,2 % ( $p < 0,02$ ), лізис азоказеїну – на 40,7 % ( $p < 0,02$ ), лізис азоколу – на 87,2 % ( $p < 0,02$ ). Сумарна фібринолітична активність плазми крові покращилась на 47,8 % ( $p < 0,02$ ), причому НФА – на 52,7 % ( $p < 0,02$ ), ФФА – на 42,4 % ( $p < 0,02$ ).

Одним із механізмів позитивного впливу на протеолітичну активність плазми крові є покращання процесів ПОЛ та ОМБ, що призвело до зменшення вмісту окиснено модифікованих продуктів. Ймовірним механізмом впливу карведилолу на стан протеолізу є підвищення активності нейтрофільної еластази, наслідком чого є зростання КАП у хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ, що є особливо важливим у такої групи пацієнтів. Крім того, позитивна дія карведилолу здійснюється опосередковано через зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, наслідком чого є підвищення синтезу тканинного активатора плазміногена, зростання активності фібринолізу.

Рівень ET-1 у динаміці лікування зменшився у всіх хворих (рис.). Однак слід зазначити, що в групах хворих, що отримували базисну терапію, рівень ET-1 мав тенденцію до зниження, його рівень зменшився на 7,3 у 1-й групі та на 11,6 у 3-й групі обстежених.

Призначення карведилолу викликало вірогідне зменшення рівня ET-1 – у 2-й групі на 13,2 % ( $p < 0,002$ ), у 4-й – на 31,3 % ( $p < 0,002$ ) порівняно з вихідним рівнем. Як відомо, адреналін стимулює утворення ET-1 через  $\alpha_1$ -адренорецептори, отже, карведилол спроможний знижувати рівень ET-1, інактивуючи дію адреналіну. Крім того, потужні антиоксидантні властивості цього препарату позитивно впливають на стан судинної стінки за рахунок зменшення кількості вільних радикалів, нормалізації окисно-відновних процесів, що підтверджено тісним кореляційним зв'язком між ET-1 та ОМБ ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), ET-1 і рівнем МА ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ).

Лікування хворих карведилолом жодного разу не призвело до виникнення бронхообструкції або іншого роду ускладнень, через які виникла б потреба відмінити препарат.

### Висновки

1. Використання карведилолу покращує антиоксидантний захист плазми крові у хворих на

ішемічну хворобу серця коморбідну з хронічним обструктивним захворюванням легень за рахунок вірогідного зростання активності каталази, загальної антиоксидантної активності, вмісту SH-груп, зменшення рівня церулоплазміну. Наслідком зростання антиоксидантного впливу є пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, що підтверджується достовірним зниженням малонового альдегіду та зменшенням рівня окиснювальної модифікації білків.

2. Призначення карведилолу нормалізує протеїназо-інгібіторний гомеостаз, підтвердженням чого є вірогідне збільшення лізису низькомолекулярних і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми. 3. Застосування карведилолу знижує рівень ендотеліну-1 на 13,2% ( $p < 0,002$ ), цим самим нормалізуючи прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

### Перспективи подальших досліджень.

Встановлення позитивного впливу карведилолу на перебіг ішемічної хвороби серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень дозволить запобігти прогресуванню та зменшити ризик розвитку ускладнень у даної категорії пацієнтів у віддалені терміни спостереження.

### Література

1. Лутай М.И. Диагностика и лечение стабильной стенокардии в Украине: проблемы и перспективы / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, И.П. Голикова // Укр. кардіол. ж. Додаток. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/823>.
2. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М.И. Лутай, А.Н. Пархоменко, А.Ф. Лысенко [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/823>.
3. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах Аналітично-статистичний посібник. – К., 2012. – 117 с.
4. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes in patient with acute myocardial infarction / J.R. Enriquez, J.A. Lemos, S.V. Parikh [et al.] // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 1. – P. 43-49.
5.  $\beta$ -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, N.P. Zuithoff, E. Hak [et al.] // Arch intern med. – 2010. – Vol. 170, № 10. – P. 880-887.
6. Impact of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene single nucleotide polymorphisms on heart rate response to metoprolol prior to coronary computed tomographic angiography / V. Cotarlan, A. Brofferio, G.S. Gerhard [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111, № 5. – P. 661-666.

## КОНСТЕЛЯЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ – ПОДБОР АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Т.М. Амелина

**Резюме.** В результате проведенного исследования установлено, что назначение  $\beta_{1,2\alpha}$ -адреноблокатора карведилола больным с соединенным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни

легких улучшает антиоксидантную защиту, протеолитическую активность и уменьшает проявления дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол.

## CONSTELLATION OF CORONARY AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES- SELECTION OF AN ADEQUATE THERAPY

*T.M. Amelina*

**Abstract.** The study found out that the administration of carvedilol  $\beta$ 1,  $2\alpha$ -blocker in patients with combined coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease improves antioxidant protection, proteolytic activity and reduces the number of signs of endothelial dysfunction.

**Key words:** coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, carvedilol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 10-13

Надійшла до редакції 29.10.2013 року

© Т.М. Амеліна, 2013

УДК 616.12-005.4-053-092:612.015.113

*A.C. Besedina*

## NO-СИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Проведено вивчення стану NO-синтазної системи в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Одержані дані свідчать про порушення функціонального стану ендотелію в пацієнтів з ІХС, який характеризується зниженням ендотеліального синтезу NO за участю cNOS на тлі зростання системного синтезу NO, зумовленого підвищеною активністю iNOS. Виявлено, що дефіцит ендотеліального NO та гіперпродукція

“шкідливого” NO за участю iNOS у пацієнтів з ІХС є більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Припускається, що дисфункція NO-синтазної системи відіграє важливу роль у механізмах порушення NO-регуляторних властивостей та NO-гомеостазу ендотелію судин.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, оксид азоту, NO-синтаза.

**Вступ.** Згідно із сучасними уявленнями серед патогенетичних механізмів ініціації та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) провідна роль належить порушенню функціонального стану ендотелію судин. Ендотелій є активною метаболічною системою, у регуляції фізіологічної активності якої важливу роль посідає оксид азоту. Відомо, що біорегуляторні функції NO за розвитку різних патологій серцево-судинної системи порушуються.

За фізіологічних умов ензиматичне утворення NO в організмі людини та тварин з амінокислоти L-аргініну відбувається під дією P-450-подібних гемопротеїнів – NO-синтаз (NOS, EC 1.14.13.39). За характером індукції та фізіологічними властивостями розрізняють конститутивну ізоформу NOS (cNOS) та індукційну NOS (iNOS). Конститутивні ізоформи є  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулін-залежними і синтезують NO у клітині постійно (конститутивно) в невеликій кількості. cNOS є менш потужними ензимами, ніж індукційні, їх поділяють на нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS) ізоформи.

iNOS є кальцій-незалежною ізоформою NOS, і, на відміну від cNOS, не експресується конститутивно. Активація iNOS відбувається при патологічних станах організму та забезпечує синтез NO протягом тривалого часу і в кількості, яка перевищує в тисячу разів продукцію оксиду азоту в нормі [7]. Усі ізоформи NOS є схожими за структурою і механізмом каталітичної активності та експресуються як продукти різних генів. Назви ізоформ NOS вказують на місце їх ідентифікації. Більшість типів клітин організму людини мають одну або декілька ізоформ NOS.

За фізіологічних умов домінуючим ензимом, що забезпечує синтез NO у кровоносному руслі, є eNOS, яка експресується на ендотелії судин і відіграє важливу роль у забезпеченні постійного “базального” (фізіологічно необхідного) рівня NO, який бере участь у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції та необхідний для підтримання гомеостазу судин (Dudzinski D.M. et al., 2006). Крім ендотеліоцитів, eNOS експресується в еритроцитах, тромбоцитах, кардіоміоцитах та інших клітинах. Відомо,

© А.С. Беседіна, 2013